



University of Groningen

Beter samen, de biologie van sociale gezondheid

Kas, Martien J.

Published in:
Neuropraxis

DOI:
[10.1007/s12474-018-00202-2](https://doi.org/10.1007/s12474-018-00202-2)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Kas, M. J. (2018). Beter samen, de biologie van sociale gezondheid. *Neuropraxis*, 22(5), 154-161.
<https://doi.org/10.1007/s12474-018-00202-2>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Beter samen, de biologie van sociale gezondheid

Martien J. Kas 

Samenvatting

Sociale interacties, de wijze waarop individuen met elkaar omgaan, zijn belangrijk voor mensen. Wie regelmatig sociale contacten heeft, is over het algemeen vaker gelukkiger dan iemand met weinig sociale interacties. Sociale terugtrekking blijkt zelfs een van de eerste symptomen van een groot scala aan hersenziekten, zoals depressie, autisme, schizofrenie en dementie. Het verminderd omgaan met vrienden, familie en collega's, alsmede stoppen met deelname aan het arbeidsproces zijn bekende voorbeelden van sociale terugtrekking. Deze veranderingen in sociaal gedrag bij hersenziekten hebben grote gevolgen voor de patiënt zelf, zijn familie en vrienden, zijn verzorgers, voor de productiviteit van die persoon op de arbeidsmarkt en voor de gezondheidszorg in het algemeen. Sociale interacties zijn niet uniek voor mensen. Ook apen, orka's, knaagdieren, vogels, fruitvliegen en vele andere soorten, kennen complexe vormen van sociaal gedrag die veel weg hebben van het gedrag zoals we dat bij mensen zien. Mijn onderzoek is erop gericht de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan sociale interacties en afwijkingen hierin te ontrafelen teneinde nieuwe inzichten te verkrijgen in de ontstaanswijze en behandeling van hersenziekten. Hierover ging mijn oratie bij de aanvaarding van mijn leerstoel 'Neurobiologie van gedrag' aan de Rijksuniversiteit Groningen op 24 oktober 2017, waarvan dit artikel een weergave is. Met de titel, 'Beter samen', geef ik u mijn visie op sociale gezondheid vanuit een biologisch oogpunt.

Trefwoorden digitale technologie · gedrag · genen · hersenen · neurobiologie · ontwikkeling · oratie · prikkelverwerking · synaps

Sociale interactie vanuit evolutionair perspectief

Gedurende ons leven uiteten we een verscheidenheid aan vormen van sociale interactie. Vanuit de psychologie, bijvoorbeeld door Erik Erikson [1], worden deze fasen in de psychosociale ontwikkeling onderscheiden in

M. J. Kas (✉)

Groningen Institute for Evolutionary Life Sciences,
Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Nederland
e-mail: m.j.h.kas@rug.nl

<https://doi.org/10.1007/s12474-018-00202-2>

Published online: 10 September 2018

de ontwikkeling van vertrouwen, van autonomie, van identiteit, en de ontwikkeling van intimiteit. Hiermee lijkt een patroon in sociale ontwikkeling bij mensen te zijn ontstaan dat bijdraagt aan de juiste partnerkeuze en de succesvolle voortplanting van de soort.

Al direct na de geboorte is er een belangrijke band tussen moeder en kind. Tijdens de kindertijd wordt er volop gespeeld en worden de sociale grenzen afgetast (denk aan het afpakken van speelgoed). In de puberteit is de sociale ontwikkeling nog sterk in beweging; vriendschappen en de persoonlijkheid worden in deze

periode gevormd. Vervolgens breiden sociale netwerken zich uit met vrienden en op het werk. Het is vaak dat binnen deze sociale netwerken de partner wordt gekozen. Op het moment dat deze partnerkeuze leidt tot voortplanting wordt een nieuwe cyclus van sociale gedragingen van kind naar volwassenheid ingezet.

Je kunt je afvragen waarom we al deze stappen moeten ondergaan; inderdaad, naast alle positieve en negatieve ervaringen die hiermee gepaard gaan, kosten al deze sociale interacties ook een behoorlijke duit aan energie. De meningen over de verklaring hiervoor lopen uiteen.

Sociale interacties zijn niet uniek voor mensen. Ook apen, orka's, knaagdieren, vogels, fruitvliegjes, en vele andere soorten, kennen complexe vormen van sociaal gedrag die, ook al hebben we de neiging om ons van dieren te willen onderscheiden, veel weg hebben van het gedrag zoals we dat bij mensen zien. Voorbeelden hiervan zijn, pup-moederinteracties, speelgedrag, territoriumgedrag, predatie en seksueel gedrag. Daarnaast worden er ook steeds vaker eigenschappen van samenwerking en coalitievorming bij dieren erkend. Studies bij dieren laten zien dat veranderingen in de sociale omgeving duidelijke gevolgen hebben voor de ontwikkeling van de hersenen en het gedrag van dieren. Het onderzoek van Michael Meaney, bijvoorbeeld, laat zien dat de intensiteit waarmee de moederrat haar jongen schoonlikt en verzorgt, leidt tot veranderingen in het brein van de pup en gevolgen heeft voor het emotioneel gedrag en leervermogen van deze dieren op latere leeftijd [2]. Deze en andere bevindingen laten zien dat bij dieren de mate en de kwaliteit van sociale interactie tijdens bepaalde ontwikkelingsfasen in het leven weer een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van sociale interactie in daaropvolgende levensfasen.

Het is opmerkelijk dat wij en andere diersoorten zoveel energie steken in ons sociale leven en je kunt je afvragen of dit altijd zo is geweest. Dunbar en Shultz beschreven in 2007 dat, in vergelijking tot onze voorouders, die zo'n 200.000 tot 4 miljoen jaren geleden leefden, ons brein veel meer is gegroeid dan nodig was om te kunnen overleven [3]. De zogenaamde 'sociale brein hypothese' komt voort uit de bevindingen dat de grootte van bepaalde structuren van ons brein, en met name van dat deel van de hersenen dat de neocortex wordt genoemd, disproportioneel meer is gegroeid dan andere hersenstructuren. De grootte van de neocortex is positief gecorreleerd met de sociale groeps grootte waarin het individu leeft, wat suggereert dat dit hersengebied meer ontwikkeling heeft ondergaan om zich aan te passen aan het steeds complexer worden van de sociale leefomgeving van onze eigen soort. De data suggereren dat de capaciteit van ons huidige brein gemaakt is voor een groeps grootte van maximaal 150 mensen.

Hoe zijn deze veranderingen in hersengrootte gekoppeld aan functie? Ons brein bestaat uit verschillende onderdelen die anatomisch van elkaar zijn te on-

derscheiden. Neurowetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat de neocortex met name betrokken is bij complexe cognitieve en sociale functies. Andere hersenstructuren, zoals de thalamus, verwerken signalen (zoals geluid of visuele prikkels) vanuit de omgeving en sturen deze informatie door naar andere hersenstructuren, zoals de neocortex en de amygdala. In sociale soorten, zoals de mens, is de neocortex, in de afgelopen tienduizenden jaren veel meer gegroeid dan andere hersenstructuren. De evolutie lijkt erop gericht te zijn geweest ons brein steeds beter te laten omgaan met een steeds complexer wordende sociale leefomgeving. Anderen denken dat deze vergroting van de neocortex samenhangt met veranderingen in de strategie om voedsel te vinden [4], en dat deze vergroting, afhankelijk van de soort, zou kunnen samenhangen met sociale en cognitieve functies. Een voorbeeld hiervan is de ontwikkeling en het gebruik van taal. Door klimaatveranderingen is de voedselvoorziening van onze voorouders verschoven van het eten van bladeren in bomen naar het jagen in groepen op de grond. De ontwikkeling en het gebruik van taal is een eigenschap die evolutionair voordelig was bij het jagen in groepen, aangezien het verkrijgen van voedsel op deze manier effectiever kon plaatsvinden. Dus, door het jagen in groepen waren er complexere sociale interacties nodig (zoals het produceren, waarnemen en begrijpen van taal), welke de hersengrootte stimuleerde.

De ontwikkeling van het sociale brein had dus evolutionaire voordelen. Maar, zo'n groot brein kost ook enorm veel energie. En ook: als evolutie werkt, waarom ontstaan er dan nog steeds hersenziekten? Evolutie heeft een heel opportunistisch en zeker niet perfecte werkwijze: er gaan deuren open en als ze een reproductief voordeel hebben, worden de nieuwe mogelijkheden gebruikt. Tegelijkertijd worden andere mogelijkheden waarop ons lichaam zich evolutionair naartoe had kunnen ontwikkelen, uitgesloten. Een voorbeeld hiervan is de wijze waarop de vorm van de snavel van vinken zich heeft aangepast aan het beschikbare voedsel op de verschillende Galapagoseilanden waar deze vinken voorkomen. Op deze wijze worden de vorming van ons lichaam en ook ons brein een bepaalde richting in gestuurd. En dit hoeft dus niet per se de beste oplossing te zijn!

Het zou zo kunnen zijn dat hersenziekten er zijn, omdat onze omgeving zo sterk is veranderd dat er onvoldoende tijd is voor evolutionaire aanpassing. Denk bijvoorbeeld aan het versneld groter worden van onze sociale netwerken door de huidige technologische mogelijkheden. Het is daarom belangrijk om de optelsom van gevolgen van ons evolutionaire verleden mee te nemen in ons hedendaags denken over de geneeskunde. De initiatie van de zogenaamde 'evolutionaire geneeskunde' kan verklaren waarom we ziek worden en hierbij de geschiedenis van onze voorouders in ogenschouw nemen. Implementatie van evolutionaire geneeskunde

binnen het huidige curriculum kan mogelijk bijdragen aan de preventie van ziekten. De drie pijlers van evolutie, te weten, erfelijkheid, individuele variatie en selectie, maken dat organismen kunnen blijven evolueren en zich dus kunnen blijven aanpassen aan een omgeving die continu aan het veranderen is. Het zijn deze drie variabelen die ons mogelijk meer inzicht kunnen geven in het blijven voortbestaan van bepaalde eigenschappen, zoals sociale terugtrekking in bepaalde individuen van de populatie.

Binnen de populatie zien we variatie in een groot aantal kenmerken, zoals in lichaamslengte, in lichaamsgewicht, maar ook in de mate waarin gedrag wordt geuit. Zo zijn er kenmerken die vaak voorkomen in de populatie en kenmerken die minder vaak voorkomen. Het voorkomen van deze variatie binnen een populatie is essentieel voor de adaptatie van een soort aan veranderingen in de leefomgeving. Bepaalde eigenschappen, zoals een hoge mate van sociale terugtrekking en cognitieve focus, kunnen in bepaalde leefomgevingen een voordeel met zich meebrengen. Denk bijvoorbeeld aan het grote aantal inwoners met autisme in regio's met een hoge mate aan informatietechnologie, een omgeving waar computertechnologisch inzicht en systematisch denken belangrijke eigenschappen zijn. Zo kunnen gedragingen die aan de uiteinden van een normaalverdeling voorkomen, voordelig zijn in bepaalde leefomstandigheden.

Sociale interactie bij hersenziekten

In het geval van hersenziekten, zoals schizofrenie en dementie, zijn veranderingen in sociaal gedrag zichtbaar, vaak al in een vroeg stadium van de ziekte. Patiënten trekken zich terug uit hun vriendenkring. Aan gezien deze verandering in sociaal gedrag zichtbaar is in verschillende patiëntengroepen, vraag ik me af of de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan sociale terugtrekking ook steeds hetzelfde zijn, of dat ze per ziektebeeld van elkaar verschillen. Het zoeken naar overeenkomsten tussen ziektebeelden opent de mogelijkheid om zogenaamd transdiagnostisch onderzoek te doen, waarbij onderzoek wordt verricht naar de overeenkomstige biologische kenmerken, los van de klinische diagnose.

Een andere belangrijke vraag die ik heb, is of sociale terugtrekking de oorzaak of het gevolg is van de ontwikkeling van de hersenziekte. Het is bekend dat schizofrene patiënten die rond hun 20^e tot 25^e levensjaar deze diagnose krijgen, al vaak rond de puberteit een vermindering van sociale interacties lieten zien; dit suggereert dat sociale terugtrekking een vroege indicator is van schizofrenie. Bij de toenemende veroudering in onze maatschappij zien we meer mensen met dementie. Bij dementie lijkt het erop dat een vermindering in sociaal contact bijdraagt aan de snelheid waarmee het cognitieve vermogen afneemt. Bij depres-

sie kan sociale ondersteuning de symptomen van de depressie helpen verlichten. Hiermee lijken veranderingen in de mate van sociale interactie een belangrijke invloed te hebben op het verloop van de hersenziekte. Dit lijkt te gelden in de vroege fasen van het leven, maar ook tijdens veroudering. Met een recent toegekende subsidie vanuit het ZonMW Memorabel Programma, doen we onderzoek naar de oorzaak en/of het gevolg van de sociale omgeving op de gezondheid van het brein en het risico op het ontstaan van dementie (ZonMW memorabel project¹).

Uitdagingen en oplossingen voor de moderne geneeskunde

Hoe gaat de moderne geneeskunde om met hersenziekten? De hedendaagse behandeling is gericht op de behandeling van symptomen. Een antidepressivum is gericht op het verbeteren van de stemming van een patiënt, maar is er niet op gericht de oorzaak van deze stemmingsstoornis weg te nemen. De huidige effectiviteit van de behandeling van hersenziekten is relatief laag, en de vernieuwing in de ontdekking van werkzame behandelingsstrategieën staat nagenoeg stil. Waar liggen de knelpunten en op welke manier kunnen deze overwonnen worden?

In de dagelijkse klinische praktijk worden patiënten gediagnosticeerd op basis van de DSM-5, het diagnostisch en statistisch handboek van psychiatrische aandoeningen. Aan de hand van criteria wordt een diagnose gesteld, zoals "... iemand met minstens vier van de volgende symptomen gedurende minstens een bepaald aantal weken betekent de diagnose ...". Men past, met andere woorden, binnen de categorie zodra aan voldoende criteria wordt voldaan, of men past volledig niet binnen de categorie. Deze categorische indeling van patiënten werkt goed binnen de dagelijkse klinische praktijk, maar is niet representatief voor de werkelijke situatie. We weten namelijk dat gedragskenmerken, die van meerdere factoren afhangen, normaal verdeeld zijn in de populatie. Er is dus geen dichotome verdeling in 'wel ziek' of 'niet ziek' te maken, maar er is een continue verdeling van deze gedragskenmerken in de populatie. De uitschieters noemen we dan 'ziek' en die komen bij de psychiater.

Het is nog maar de vraag of we vanuit de huidige DSM-5-indeling nieuwe inzichten kunnen verkrijgen in de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de psychiatrische ziektebeelden. Om behandelingen voor hersenziekten te vinden, moeten juist de onderliggende biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan een verstoord gedragskenmerk worden onderzocht. En zo'n verstoord gedrags-

¹ <https://publicaties.zonmw.nl/het-gezicht-van-dementieonderzoek/interview-martien-kas/>

kenmerk, zoals sociale terugtrekking, kan over een breed scala van gediagnosticeerde hersenziekten voorkomen. De indeling in DSM-5-ziekten kan ons bij de zoektocht naar nieuwe behandelmethoden dus ook in de weg zitten.

Om de oorsprong van hersenziekten op te sporen, is er grote behoefte aan de ontwikkeling van kwantitatieve parameters die een directe weergave zijn van de verstoring van de onderliggende biologie. Deze kwantitatieve parameters zijn ook nodig om de individuele variatie binnen deze ziektebeelden in kaart te kunnen brengen. Het is nu eenmaal zo dat de éne persoon met autisme niet hetzelfde is als een ándere persoon met eenzelfde diagnose.

Een goed voorbeeld van de heterogeniteit in de uiting van hersenziekten is zichtbaar in de verdeling van het sociaal functioneren bij kinderen die gediagnosticeerd zijn met autisme. Sociaal functioneren is een van de belangrijke criteria voor het stellen van deze diagnose. In een recente studie van Fountain en collega's zijn ruim 7.000 kinderen met autisme van hun vierde tot en met veertiende levensjaar met bepaalde regelmaat ondervraagd [5]. De onderzoekers vonden een grote mate van heterogeniteit in het sociaal functioneren van deze kinderen. Sommige kinderen waren laag functionerend met betrekking tot hun sociale gedrag in het vroege leven, maar waren hoog functionerend voor sociaal gedrag rond de puberteit. Anderen waren laag functionerend over de gehele periode.

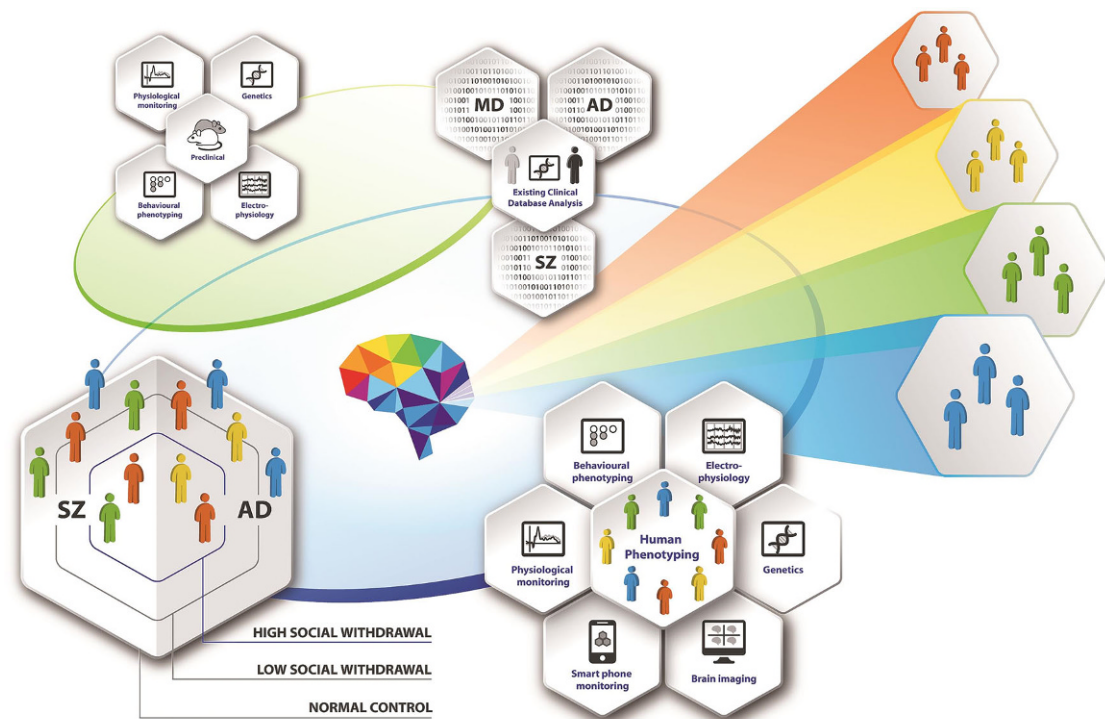
Deze heterogeniteit is ook teruggevonden bij de zoektocht naar genetische variaties die bijdragen aan het ontstaan van dit ziektebeeld. Genetisch onderzoek naar autisme, maar ook naar andere neuropsychiatrische ziektebeelden, heeft laten zien dat er niet één genmutatie is die het ziektebeeld volledig verklaart. Het onderzoek heeft aangetoond dat een grote verscheidenheid aan genetische variaties kan bijdragen aan het tot stand komen van dit soort complexe ziektebeelden.

Het is heel goed mogelijk dat deze klinische heterogeniteit ontstaat doordat er verschillende oorzaken zijn, die tezamen uiteindelijk tot afwijkend sociaal gedrag leiden. Zo kunnen er afwijkingen zijn in de manier waarop sociale signalen vanuit de omgeving niet of nauwelijks binnenkomen en worden verwerkt door onze hersenen. Daarnaast kunnen emotionele aspecten, zoals de verwerking van een trauma, leiden tot een vermindering van sociale interactie. Of misschien is het het uitblijven van een beloningsprikkel bij een sociale gebeurtenis die kan leiden tot een vermindering van sociaal gedrag. Op deze manier kunnen verschillende hersencircuits die ten grondslag liggen aan bijvoorbeeld de verwerking van omgevingssignalen, emotie, of het beloningssysteem in ons brein, stuk voor stuk, maar op een verschillende manier, bijdragen aan een vermindering van sociaal gedrag. In ons onderzoek met muizen, proberen we inzicht te krijgen hoe de variatie in genetische achtergrond kan bijdragen aan een

veranderde uiting van sociaal gedrag. De hypothese is dat genmutaties leiden tot veranderingen in genexpressie, en dat deze veranderingen in genexpressie de aanleg van bepaalde hersenstructuren beïnvloedt. Als er bijvoorbeeld een mutatie is in een gen dat betrokken is bij de aanleg van de verbinding van de thalamus naar de neocortex, kan vervolgens een probleem ontstaan bij de verwerking van omgevingsprikkel. Dit probleem kan leiden tot afwijkend sociaal gedrag; denk bijvoorbeeld aan een situatie waarbij iemand alle binnenkomende omgevingsprikkel tien keer zo hard waarneemt dan normaal. In deze situatie wordt het lastig om een specifieke vraag van je collega goed te interpreteren, laat staan om gericht te reageren. Fundamenteel biologisch onderzoek is nodig om te begrijpen hoe hersencircuits bepaalde hersenprocessen beïnvloeden, en hoe deze uiteindelijk kunnen leiden tot afwijkingen in sociaal gedrag.

Kortom, veel nieuwe uitdagingen om binnen de biologie van sociale gezondheid verder uit te zoeken. Een belangrijke stap voorwaarts is een paradigmaverschuiving in de neuropsychiatrie, met name op het gebied van de definitie van patiëntengroepen en de identificatie van kwantitatieve meetmethoden om deze groepen te kunnen vaststellen. In een recent gefinancierd Europees project dat ik coördineer, wordt deze nieuwe manier van diagnosticeren van patiënten op basis van kwantitatieve biologische parameters voor het eerst experimenteel uitgevoerd. In dit zogenaamde PRISM-project worden verschillende patiëntengroepen, in dit geval patiënten met schizofrenie of met de ziekte van Alzheimer, getest op sociale terugtrekking, werkgeheugen, prikkelverwerking en attentie. Hierbij wordt gebruikgemaakt van nieuwe methoden om gedrag te meten, maar ook worden hersenscans gemaakt, en wordt hersenactiviteit gemeten tijdens de waarneming van signalen (bijvoorbeeld verschillende soorten geluidstonen). Het idee hierachter is dat patiënten kunnen worden gedefinieerd op basis van kwantitatieve variatie in biologische parameters, ongeacht hun initiële DSM-5-diagnose. Om onze kennis te vergroten over de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan deze kwantitatieve variatie, worden gelijksoortige tests gedaan bij muizen. Bij deze dieren kunnen we de functionele bijdrage van bepaalde hersencircuits bij de totstandkoming van deze afwijkingen direct testen (fig. 1).

Om metingen in dieren en mensen te kunnen doen, worden bestaande methoden, maar ook nieuwe technologieën toegepast. Eén voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een objectieve maat voor sociale terugtrekking bij mensen en dieren. Momenteel worden bij mensen voornamelijk vragenlijsten gebruikt om vast te stellen of iemand veel of weinig sociale interacties heeft. U kunt zich voorstellen dat dit niet altijd een objectief beeld van de werkelijkheid met zich meebrengt; bijvoorbeeld wanneer iemand met een depressie moet



Figuur 1 Schematische weergave van de verschillende elementen van het PRISM-project. PRISM heeft als doelstelling patiënten met de ziekte van Alzheimer of schizofrenie te kunnen classificeren op de basis van kwantitatieve biologische uitleesmaten (bijvoorbeeld op basis van smartphone-gedragmetingen, hersenactiviteit (EEG), hersenscans of epigenetische informatie) en onafhankelijk van de oorspronkelijke klinische diagnose. Onderzoek vindt plaats binnen de domeinen van sociale terugtrekking, sensorische informatieverwerking, werkgeheugen en attentie. Parallel daaraan worden er homologe paradigma's bij muizen opgezet, zodat onderzoek naar de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de humane bevindingen kan worden uitgevoerd (figuur uit Kas et al., [6])

aangeven hoeveel vrienden hij of zij heeft. Om een objectieve maat voor sociale terugtrekking te ontwikkelen, hebben we een smartphone-applicatie ontwikkeld. Na een eenmalige installatie van deze app, genaamd BeHapp [7], worden alle telefoonactiviteiten en signalen uit de omgeving (zoals GPS-signalen en wiftoegangspunten) passief geregistreerd; de deelnemer hoeft zelf niets te doen. Om privacyredenen geven deelnemers toestemming voor deelname, worden tekstberichten niet geregistreerd, en vindt encryptie van de data plaats. De hoop is dat we op basis van deze nieuwe gegevens, die longitudinaal en in de directe leefomgeving van de deelnemer worden verzameld, een objectief beeld krijgen van de mate van sociale exploratie en communicatie van deze mensen.

Hoewel de toepassing van deze digitale technologie nog in de kinderschoenen staat, denk ik dat deze straks een belangrijke rol gaat spelen in onze gezondheidszorg. Denk bijvoorbeeld aan de toepassing van het in een vroeg stadium vaststellen van sociale terugtrekking als voorbode van hersenziekten, of bij het vroegtijdig voorspellen van een terugval tijdens een depressie, een belangrijk klinisch aspect dat we in een toegekende subsidie van de hersenstichting gaan imple-

menteren. De ontwikkeling van algoritmen om dit te kunnen identificeren, en het vervolgens vanuit de app verzenden van een waarschuwing naar de arts of de activatie van een trainingsprogramma op de telefoon, vragen om nieuwe samenwerkingen op het grensvlak van levenswetenschappen en technologie.

Om sociale terugtrekking bij dieren in kaart te brengen, is het van belang om individueel gedrag van dieren langdurig binnen een groep te kunnen volgen. Handmatig scoren van gedrag is enorm arbeidsintensief. Om die reden zijn we momenteel bezig met de implementatie van een individueel volgsysteem dat het mogelijk maakt om dit individuele groepsgegedrag van dieren langdurig te volgen en automatisch te duiden.

De uitkomsten van de experimenten dienen uiteraard robuust te zijn en herhaald te kunnen worden binnen en tussen verschillende onderzoekscentra. Zowel biologische als experimentele factoren kunnen bijdragen aan de variatie in bevindingen tussen onderzoekscentra. In een recent toegekend EU-project, genaamd EQIPD, zullen we ons richten op deze factoren om de reproduceerbaarheid van bevindingen met betrekking tot studieontwerp, uitvoering en data-analyse te optimaliseren.

Onderzoek naar de biologische mechanismen

In de loop van ons leven veranderen onze sociale interacties, onze sociale omgeving en ons brein. We doorlopen een ontwikkelingstraject met sensorische, motorische en vervolgens cognitieve ontwikkeling. De waarneming en motoriek vormen in het vroege leven van een kind de basis van leren. Een kind proeft, ruikt, tast en hoort. De motoriek ontwikkelt zich van kruipen tot lopen en tot de fijne motoriek. Langzaam maar zeker gaat een kind verbanden zien en kan formeel worden nagedacht.

Ons brein is een essentieel orgaan voor de aansturing van ons gedrag, het ordenen van onze gedachten en de emoties die we hieraan toekennen. Het bestaat uit vele tientallen miljarden zenuwcellen, en elke van die cellen staat in verbinding met een groot aantal andere zenuwcellen, soms vele duizenden. De ontwikkeling van de hersenen verloopt niet lineair, maar is tijdsafhankelijk en ruimtespecifiek. In de eerste twee levensjaren van een mens worden de bestaande hersencellen gevormd en gaan zij steeds meer verbindingen aan met andere hersencellen door toenemende synapsvorming. Dit proces heet synaptogenese. Het aantal synapsen is tegen het derde levensjaar opgelopen tot een maximum van vijftien duizend per cel. Door deze toename zijn de hersenen in de jeugd het meest gevoelig voor leren. Pruning, in het Nederlands snoeien, is een proces dat na de geboorte tijdens de kinderjaren en de adolescentie optreedt. Met relatief grote snelheid worden in de pubertijd een groot aantal van de ongebruikte verbindingen weer ongedaan gemaakt.

Een van de gedachten is dat er tijdens onze ontwikkeling bepaalde gevoelige perioden zijn waarbinnen hersenverbindingen worden gevormd. Dit betekent dat de circuits en gekoppelde functie op een later tijdstip nog wel kunnen ontwikkelen, maar met meer moeite. In sommige gevallen wordt er van kritische perioden gesproken. Het gaat dan om gevallen waarbij de ontwikkeling of verminderde ontwikkeling niet meer teruggedraaid kan worden.

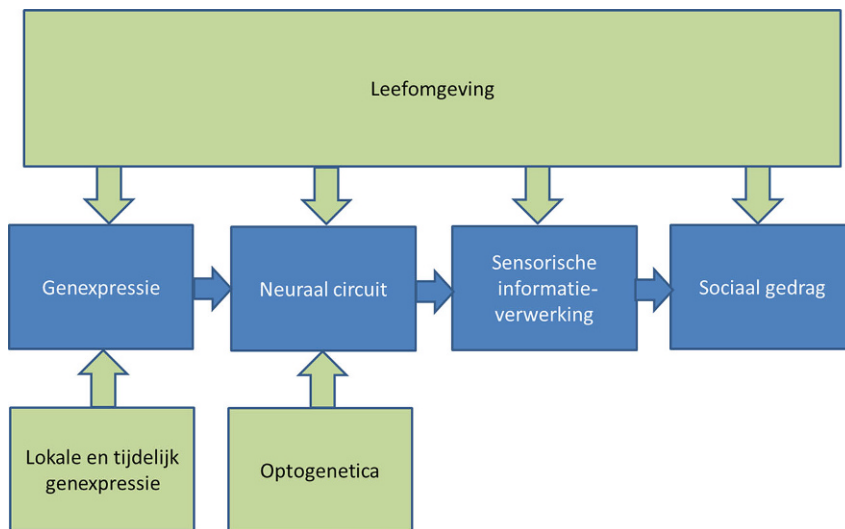
De vraag is in welke mate deze kritische perioden in de ontwikkeling van hersencircuits een rol spelen bij de aansturing van onze sociale interacties later in het leven. In het laboratorium onderzoeken we deze vraag op verschillende manieren aan de hand van muismodellen. We kunnen de ontwikkeling van hersencircuits en gedrag bij muizen in de tijd en onder een gecontroleerde leefomgeving volgen. Zo hebben we gevonden dat bij muizen met een mutatie in het protocadherine-9-gen, de sensorische cortex niet goed wordt aangelegd en dat deze dieren problemen hebben met de verwerking van sensorische prikkels, en ook met sociaal gedrag [8]. De vraag is nu of het vroege herstel van de sensorische cortex kan leiden tot een herstel in sociaal gedrag later in het leven. Met speciale transgene muizen, waarbij bijvoorbeeld het protocadherine-9-gen

in specifieke gebieden van het brein tijdelijk weer kan worden aangezet, onderzoeken we nu hoe en wanneer de ontwikkeling van de sensorische cortex bijdraagt aan de expressie van sociaal gedrag. Daarnaast gaan we, met een recent toegekende ZonMW TOP-subsidie, de vroege ontwikkeling van de sensorische cortex experimenteel beïnvloeden met behulp van optogenetische technieken waarmee hersencircuits tijdelijk verhoogd of verlaagd actief kunnen worden gemaakt. De gevolgen van deze vroege veranderingen in het brein op sensorische prikkelverwerking en gedrag worden vervolgens onderzocht. Het beantwoorden van deze fundamentele vragen geeft ons nieuwe inzichten in de neurobiologie van gedrag, maar laten ook zien wat het belang kan zijn van een vervroegde behandeling van ontwikkelingsstoornissen van het brein bij mensen (fig. 2).

Terwijl deze experimenten inzichten geven in het belang van vroege diagnose en behandeling, is het natuurlijk ook relevant om te onderzoeken wat de aard van de behandeling zelf zou moeten zijn. Meer kennis over de biologie van psychiatrische ziektebeelden is daarom nodig om een therapie te kunnen ontwikkelen die is gericht op de oorzaak van het verstoorde gedrag. Op dit moment is er niet veel voorhanden. Nieuwe inzichten komen vanuit de genetica. Voor autisme, bijvoorbeeld, is gevonden dat er bij patiënten veel verschillende genetische mutaties kunnen voorkomen. Vanuit de biologie weten we dat veel van deze genen te maken hebben met de werking en aanleg van de eerder genoemde synapsen, de verbindingen tussen onze zenuwcellen. In muismodellen zien we, net als in het brein van autismepatiënten, dat er een verhoging is in de dichtheid van synapsen in de cortex. Meer kennis van de rol van synaptische remodeling in adaptief en maladaptief gedrag kan mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van therapieën die zijn gericht op de oorzaak van hersenziekten. Inderdaad, er is een duidelijke dynamiek in synaptische dichtheid in ons brein tijdens ons leven, met een snelle toename in synaptische dichtheid in het vroege leven, en een vermindering hiervan tijdens de puberteit. Bij hersenziekten zien we bij autisme een extra hoge dichtheid van synapsen in het vroege leven, bij schizofrenie tijdens de adolescentie een verder verminderde dichtheid en bij de ziekte van Alzheimer diezelfde verminderde dichtheid tijdens veroudering [9]. We zullen fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar de verandering van de synaptische dichtheid in specifieke hersencircuits en tijdens verschillende ontwikkelingsfasen gaan uitvoeren om het therapeutische belang hiervan te kunnen bestuderen.

Slotwoord

Sociale interacties vormen een essentiële basis van ons voortbestaan. Tijdens mijn oratie heb ik geprobeerd



Figuur 2 Een schematische weergave van de totstandkoming van gedrag, waarin is uitgebeeld hoe veranderingen in genexpressie en omgevingsfactoren bijdragen aan de aanleg van neurale circuits in onze hersenen. De mate waarin prikkels uit de leefomgeving (sensorische informatie) via deze neurale circuits wordt verwerkt, draagt bij aan de totstandkoming van een gedragsmatige reactie op deze prikkels. In het laboratorium kunnen we via verschillende technologieën lokale en tijdelijke verschillen in genexpressie mogelijk maken. Ook is het mogelijk door middel van optogenetische methoden de aanleg en functionaliteit van neurale circuits systematisch te beïnvloeden om de bijdragen van die circuits aan sensorische informatieverwerking en gedrag te onderzoeken

aan te geven dat het ontrafelen van de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan sociale interacties nodig is om nieuwe inzichten te verkrijgen in de ontstaanswijze en de behandeling van hersenziekten. Basaal biologisch onderzoek naar het effect van hersenplasticiteit en de verwerking van sensorische informatie op sociaal gedrag is de ruggengraat van mijn onderzoek. Dit onderzoeken we in muizen waarbij we interfereren met de expressie van genen en eiwitten in specifieke gebieden van het brein en op bepaalde momenten in de ontwikkeling. Vervolgens meten we hoe deze lokale effecten de verwerking van sensorische prikkels en de uiting van gedrag beïnvloeden. De vertaling van deze kennis naar hersenziekten gebeurt in nauwe samenwerking met andere disciplines, en berust op de ontwikkeling en toepassing van technologieën die het mogelijk maken om kwantitatieve biologische gegevens te verzamelen over neuropsychiatrische ziektebeelden. Dit onderzoek kan mogelijk leiden tot een nieuwe manier van het biologisch diagnosticeren van hersenziekten en tot een meer persoonsgerichte behandelingswijze.

Om drie redenen heb ik als titel voor mijn oratie 'Beter samen' gekozen:

Ten eerste, samenzijn is belangrijk om hersenziekten te voorkomen of minder erg te maken; denk hierbij

aan het verhogen van sociale activiteit en/of intensiteit om het ziekteproces, zoals bij dementie en depressie, te remmen.

Ten tweede verwijst 'Beter samen' naar de evolutionaire voordelen van sociale interactie in relatie tot voortplanting en predatie. De moderne geneeskunde zal ons evolutionaire verleden in ogenschouw moeten nemen bij de beantwoording van de vraag waardoor hersenziekten aanwezig zijn in de populatie. Denk bijvoorbeeld aan de individuele variatie in en verdeling van multifactoriële gedragseigenschappen over de populatie. Of zijn we ons voldoende bewust van de impact van ons geëvolueerde sociale brein tijdens veroudering?

En ten derde gaat 'Beter samen' over de samenwerking tussen verschillende disciplines binnen de wetenschap en technologie, maar ook om de samenwerking met patiëntenorganisaties en farmaceutische industrieën. Het verkrijgen van nieuwe inzichten over de ontstaanswijze en de behandeling van hersenziekten is noodzakelijk en kan alleen een volgende stap zetten via multidisciplinaire samenwerkingen. Interdisciplinair denken zal, net als bij onze hersenontwikkeling, vroeg in het leven een plaats moeten krijgen, te beginnen bij ons onderwijs.

Literatuur

1. Erikson EH. The life cycle completed. New York: Norton; 1982.
2. Meaney MJ, Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci.* 2000;3:799–806.
3. Dunbar RIM, Shultz S. Evolution in the social brain. *Science.* 2007;317:1344–7.
4. DeCasien AR, Williams SA, Higham JP. Primate brain size is predicted by diet but not sociality. *Nat Ecol Evol.* 2017;1:112.
5. Fountain C, Winter AS, Bearman PS. Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics.* 2012;129:e1112–e20.
6. Kas MJ, Penninx B, Sommer B, Serretti A, Arango C, Marston H. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.008>.
7. Eskes P, Spruit M, Brinkkemper S, Vorstman JKM. The sociability score: app-based social profiling from a health-care perspective. *Comput Hum Behav.* 2016;59:39–48.
8. Bruining H, Matsui A, Oguro-Ando A, et al. Genetic mapping in mice reveals the involvement of Pcdh9 in long-term social and object recognition and sensorimotor development. *Biol Psychiatry.* 2015;78:485–95.
9. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen J-E, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14:285–93.

Martien J. Kas hoogleraar neurobiologie van gedrag